

EXPOSÉ

DES

TITRES & PUBLICATIONS

DU

DOCTEUR XAVIER MATHIEU

CANDIDAT A L'AGRÉGATION DE PHYSIOLOGIE POUR LA FACULTÉ DE NANCY

Concours du 13 Mai 1904.

NANCY

A. CRÉPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR

21, RUE SAINT-DIZIER, RUE DES DOMINICAINS, 40

(Passage du Casino)

1904

GRADE & TITRES UNIVERSITAIRES

Docteur en Médecine (25 juillet 1900).

Lauréat de la Faculté de Médecine de Nancy.
Prix de Physiologie (Concours de 1895-96).
Mentions honorables :
(Concours pour le prix de Chirurgie et Accouchements,
1896-97 ;
Concours pour le prix de Thèses, 1899-1900).

Préparateur de Physiologie (Concours de 1896),
(fév. 1896 — nov. 1899).
Assistant libre au Service d'Electrothérapie
de M. le Professeur agrégé Guilloz (1899-1903).
Préparateur de Physiologie (mai 1903).

Membre de la Réunion Biologique de Nancy.

PUBLICATIONS

Sur un mode particulier de groupement des contractions du cœur. (En collaboration avec M. J. Dufour). — *Soc. de Biologie*, séance du 30 juillet 1898.

Le retour vers leur état normal de propriétés momentanément troublées ou suspendues, à la suite de l'action de divers toxiques sur le cœur, peut fournir des données intéressantes relativement à la physiologie générale de cet organe.

C'est ainsi que nous avons eu l'occasion d'observer un mode particulier de groupement des systoles, au moment de la reprise des battements du cœur arrêtés par un toxique. Ce mode de groupement présente une analogie frappante avec l'association des secousses élémentaires du muscle strié dans le tétanos incomplètement fusionné, et peut servir de contribution à l'étude de la question de la nature élémentaire ou complexe, de la systole cardiaque. C'est à ce titre que nous avons présenté cette note.

En résumé, sur un cœur arrêté par le carbonate de soude, ou encore par les sels de potasse, nous avons observé, dans des périodes spontanées, un mode d'association des différentes systoles qui rappelle de très près le mode de fusion des secousses du muscle strié ordinaire (ligne des bases parallèle à celle des sommets, puis oblique ascendante et

enfin incurvée) provoquées par un rythme déterminé d'excitations électriques. Or comme les éléments dont se compose la contraction musculaire (tétanos physiologique) sont des contractions élémentaires, des secousses, on peut en inférer que dans les périodes de reprise que nous avons observées, chaque systole se groupant avec sa voisine comme le font deux secousses voisines est elle-même une secousse élémentaire.

Ce fait viendrait à l'appui de l'opinion qui fait de la systole une secousse simple.

Action du courant continu sur la nutrition, étudiée par la respiration du muscle soumis au courant pendant sa survie. — *Thèse de doctorat de médecine*, Nancy 1900.

En présence des phénomènes multiples observés sous l'influence de l'application du courant constant à l'organisme, on pouvait se demander quelle était, sur l'élément cellulaire, l'action de cette modalité électrique. Notamment l'excitation globale de la nutrition provoquée par le courant continu[1] était-elle le fait d'une action directe sur les éléments cellulaires considérés isolément ou bien ne se produisait-elle que par l'intermédiaire du système nerveux et de l'appareil circulatoire ?

Il était nécessaire, pour résoudre cette question, de s'adresser à un tissu vivant, isolé de ses connexions vasculaires et nerveuses. On admet généralement que la respiration des tissus peut servir de mesure à l'intensité de leur nutrition : le choix s'est porté, dans l'étude présente, sur le muscle, comme réactif pour l'expérimentation, parce que la respiration de ce tissu a été bien étudiée. M. Tissot, en particulier, dans son travail sur les phénomènes de survie dans les mus-

1) et observée par M. Ch. Guilloz

cles après la mort générale, a élucidé certains points controversés au sujet de l'activité vitale propre du muscle, ce qui permet d'opérer en terrain connu. Il a établi que l'activité vitale du muscle était seulement corrélative de son absorption d'oxygène et était indépendante de l'acide carbonique qu'il dégageait : en comparant donc les quantités d'oxygène absorbées par un muscle à l'état normal à celles qui seraient absorbées par le même muscle soumis à l'influence du courant continu, on jugera de l'action de ce courant sur la nutrition.

~~Je me suis~~ servi des membres postérieurs de la grenouille : leur forme se prêtait fort bien aux applications électriques qui ont été faites et leurs dimensions restreintes permettaient de les employer en entier. Pour toutes les expériences la préparation a toujours été la même : la grenouille est décapitée, puis dépouillée rapidement ; son train postérieur est détaché, les pattes séparées au niveau du pubis, puis le pied sectionné au niveau de l'articulation tibio-tarsienne. Les pattes ainsi obtenues sont pesées et doivent se trouver sensiblement de poids égal. Dans ces conditions, une patte peut réellement servir de témoin à l'autre. Ces manipulations sont faites, aussi aseptiquement que possible, sur des plaques de verre stérilisées.

Dans ces expériences, la respiration des muscles observés s'est toujours effectuée dans un volume d'air limité. Dans une première série de recherches (méthode analytique) le volume d'air était analysé après l'expérience ; dans une deuxième série (méthode graphique), l'absorption d'oxygène dans la masse gazeuse était suivie par des lectures faites pendant toute l'observation.

I. Méthode analytique. — Il s'agissait en principe de voir si le courant continu pouvait amener dans les échanges res-

piratoires du muscle des variations qui indiqueraient une modification de l'activité vitale de ce dernier. Il semble très simple d'effectuer cette observation de la façon suivante : Placer les deux pattes d'une grenouille, chacune dans un certain volume d'air ; faire passer le courant à travers l'une des pattes, l'autre restant sans courant pour servir de témoin, puis effectuer l'analyse de l'air où chacune des deux pattes a respiré.

Pour pouvoir tirer une conclusion du résultat de ces analyses, il faut être certain que les modifications observées dans l'air analysé n'ont pu être déterminées que par la respiration des pattes. Or la composition de l'atmosphère dans laquelle a respiré la patte soumise au courant a pu varier sous diverses influences :

1° Influence des dégagements gazeux dus à l'électrolyse produite à la surface de séparation entre les tissus et les électrodes, prises de courant.

2° Influence de l'absorption de l'oxygène et de l'acide carbonique par les produits de l'électrolyse.

3° Influence d'une action possible du courant sur le tissu lui-même, action pouvant réagir sur la constitution de cette atmosphère.

4° Enfin, seulement, influence de la respiration du muscle.

De ces diverses influences, les trois premières sont des causes d'erreurs et devaient être éliminées. L'expérience nous a prouvé qu'il n'y a pas lieu de tenir compte de la troisième. La première et la seconde ont été écartées en employant comme prise de courant une solution isotonique de sérum artificiel. De plus, le dispositif employé a mis à l'abri de la diffusion des gaz dans l'eau salée. Il consiste essentiellement à faire arriver le courant aux extrémités de la patte renfermée dans un tube en U renversé, au moyen de

tubes de verre recourbés, étroits et assez longs, remplis de la solution physiologique de Na Cl. Les conditions expérimentales étaient telles, que les modifications gazeuses de l'atmosphère du tube renfermant un muscle traversé par le courant, ne pouvaient provenir que de l'activité propre du muscle.

Le dosage des gaz a été effectué sur la cuve à mercure, par la potasse et l'acide pyrogallique, le volume d'oxygène préexistant étant calculé d'après le volume de l'azote restant.

Deux séries d'expériences ont été faites sur des muscles respirant dans une atmosphère de 8 à 15 centimètres cubes d'air, pendant deux heures environ. Dans la première, les pattes étaient parcourues par un courant de 1 à 2 milliampères, pendant toute la durée de l'expérience ; dans la seconde, le courant ne passait que pendant un temps limité, au début de l'observation, tandis que la patte témoin était soumise à la fin à un courant de même durée et de même intensité. Or, dans toutes ces expériences, la quantité d'oxygène absorbée par les pattes témoins, a été seulement le tiers ou la moitié de celle qu'absorbaient les pattes qui avaient reçu du courant, soit pendant toute la durée, soit seulement au début de l'observation. La conclusion qui se dégage de ces faits est que *le courant continu, pendant son passage à travers le muscle, y détermine une absorption plus grande d'oxygène, et que cette action persiste après le passage du courant.*

II. Méthode graphique. — L'intérêt de cette méthode est de permettre de constater pendant combien de temps la suractivité respiratoire se manifeste encore dans un tissu isolé, après le passage d'un courant de durée relativement courte. Puisque l'absorption d'oxygène seule nous intéresse comme étant la mesure de l'activité physiologique du muscle,

il suffit d'absorber l'acide carbonique formé, au fur et à mesure de sa production, pour que les variations volumétriques de l'air où respire la patte, toutes choses égales d'ailleurs, indiquent la consommation d'oxygène. C'est ce qui a été réalisé en faisant respirer les pattes en expérience dans des tubes de verre à l'intérieur desquels une bandelette de papier buvard imbibée de potasse absorbait CO^2 au fur et à mesure de sa production.

Dans une première série d'expériences, des tubes, de capacité calorifique et de volumes égaux, étaient reliés deux à deux par un tube en U renfermant un index liquide. Dans ces conditions une même variation de pression intérieure dans chaque tube ne produit pas de déplacement de l'index. Or en plaçant respectivement dans les deux tubes la patte témoin, et celle qui avait reçu le courant pendant quelques minutes, l'index se déplace d'une façon constante vers le tube renfermant la patte qui a été électrisée, preuve d'une absorption plus grande d'O de la part de cette dernière. Cette suractivité respiratoire persiste dans les conditions où nous nous sommes placés pendant plus de 48 heures. Les courbes dressées après correction avec les chiffres relevés pour le déplacement de l'index sont très démonstratives.

A côté de cette méthode comparative, qui pourrait être appelée à volume constant et à pression variable, et qui ne peut donner la valeur absolue de l'absorption d'oxygène des muscles en expérience, mais indique seulement la suractivité de la patte qui a été électrisée relativement à l'autre, j'ai employé un dispositif permettant d'effectuer, à une pression constante, la mesure de l'oxygène absorbé. Les tubes à respiration placés verticalement se continuent chacun par un tube horizontal de faible diamètre, gradué en centième de centimètre cube, qui plonge par son extrémité libre dans un

réservoir d'eau à niveau constant. Deux des tubes verticaux sont destinés à recevoir les pattes dont on veut enregistrer l'absorption d'oxygène. Le troisième sert de comparateur, et permet d'effectuer les corrections de température et de pression. Les chiffres trouvés servent, après cette correction, à établir les courbes d'absorption des muscles en expérience.

Nous avons toujours vu, en confirmation avec les résultats donnés par les méthodes précédentes, que les courbes d'absorption obtenues avec les deux pattes d'un même animal, sans application de courant, étaient superposables.

Or les courbes d'absorption d'O des pattes qui ont été électrisées, s'écartent régulièrement et d'une façon continue pendant plusieurs jours de celles des pattes témoin.

Le courant continu suractive donc les oxydations dans le muscle pendant sa survie après qu'il a cessé d'agir, et cette suractivité semble constante pendant un temps fort long (jusqu'à 2 et même 3 jours pour un courant de 1 à 2 mA passant pendant 10').

Cette suractivité dans les oxydations, se faisant après le passage du courant, d'une façon constante, pendant un temps considérable, ressemble bien aux phénomènes chimiques produits par les ferments solubles. Tout se passe comme si le courant continu, en agissant sur un tissu pendant un temps relativement très court, exaltait l'activité des oxydases qui y sont contenues, ou engendrait la formation d'une plus grande quantité de ces dernières.

Ce travail établit les conclusions suivantes :

1° Le courant continu active la respiration du muscle isolé pendant qu'il le traverse ;

2° Cette suractivité n'est pas seulement limitée au temps où passe le courant, mais elle persiste après sa cessation ;

3° Elle est déterminée par des courants de densité corres-

pondant à celle des forts courants employés en thérapeutique ;

4° Cette suractivité étant constante après le passage du courant, l'augmentation des oxydations dans le muscle doit probablement être attribuée à une action du courant sur les oxydases des tissus.

De la prolongation de l'inexcitabilité périodique du cœur dans certaines intoxications. — *Réunion Biologique de Nancy*, 9 février 1904, *in C. R. Soc. Biol.*, 13 février.

Il est des circonstances (certaines intoxications, mort du cœur) où il se produit une dissociation auriculo-ventriculaire telle qu'à deux systoles auriculaires, ne correspond qu'une systole ventriculaire. Il était intéressant de rechercher comment se comporte dans cette circonstance l'excitabilité propre du cœur. S'inspirant des enseignements d'Engelmann, Straub, Alcock et H. Meyer, qui ont observé ce rythme (halbirung) dans l'empoisonnement du cœur par l'antiarine et la carpaïne, l'ont attribué à une diminution de la réactivité de cet organe (Les excitations venant à intervalles réguliers du sinus veineux).

Cette explication était-elle susceptible de généralisation, et peut-elle s'appliquer à d'autres cas où ce rythme dissocié se produit ?

J'ai provoqué l'apparition de ce rythme sur le cœur de la grenouille en employant soit la bile, le chlorure de potassium, ou simplement la fatigue. Après avoir observé le mode d'établissement de ce rythme (d'abord pulsations alternes, puis rythme dissocié), j'ai recherché expérimentalement les modifications d'excitabilité du ventricule aux divers moments

de sa révolution et de son repos. Dans tous les cas où j'ai obtenu cette dissociation auriculo-ventriculaire (2O/1V), j'ai constaté une diminution de l'excitabilité du ventricule, se manifestant par une prolongation de la période réfractaire. Suivant la plus ou moins longue durée de cette dernière, des rythmes de types différents peuvent se produire.

Influence de la respiration d'oxygène sur l'empoisonnement par la strychnine chez la grenouille. — *Réunion Biologique de Nancy*, 14 mars 1904, in *C. R. Soc. Biol.*, 19 mars.

L'insufflation pulmonaire, d'une part (Richter, Leube et Rosenthal, Brown-Séquard, Ch. Richet), la respiration d'oxygène, d'autre part (expériences d'Ananoff et d'Osterwald sur des rongeurs), atténuent les effets de l'empoisonnement strychnique chez les mammifères. Or chez la grenouille, Winterstein a vu que l'acide carbonique empêche également les convulsions strychniques (paralysie du système nerveux central). Il y avait lieu de se demander si sur des animaux à sang froid, la respiration d'O avait la même action que sur les rongeurs. Des expériences sériées et comparatives ont été effectuées dans ce but sur des grenouilles.

Dans aucune de ces expériences, il n'a été possible de déceler un retard dans l'apparition des phénomènes toxiques ou une atténuation de ces manifestations sous l'influence de l'O, quelle qu'ait été la température (de 15° à 30°). Au contraire, la grenouille plongée dans l'atmosphère d'O, presque toujours a paru plus sensible que le témoin à l'action de la strychnine. Par contre la respiration de CO^2 m'a donné la confirmation de ce qu'avait observé Winterstein.

Nous devons donc admettre, en présence de ces résultats opposés à ceux obtenus par Ananoff et Osterwald, que le mécanisme de l'action de l'oxygène dans le cas d'empoisonnement strychnique est différent chez les mammifères et chez les batraciens.

Action de la chaleur sur le cœur de la grenouille. — *Réunion Biologique de Nancy*, 19 avril 1904, *in C. R. Soc. Biol.*, mai.

L'échauffement de la totalité du cœur en accélère le rythme. C'est un fait classique. Des travaux déjà anciens de Gaskell, dont on ne semble pas avoir tiré parti jusqu'à ces derniers temps, ont montré que le rythme cardiaque n'était accéléré que si l'élévation de température portait sur la région des oreillettes et du sinus. L'échauffement du ventricule seul ne produit qu'une diminution d'amplitude de la contraction de ce dernier. Il était intéressant de rechercher quelles sont les caractéristiques des courbes ventriculaires ainsi diminuées, et que produit l'excitation thermique limitée à l'oreillette seule, ou à la région du sinus. En expérimentant sur le cœur de la grenouille, chauffé par instillation et dont les battements étaient enregistrés par la méthode de suspension d'Engelmann, j'ai obtenu les résultats suivants :

Lorsque l'élévation de température porte exclusivement sur le ventricule:

1° Le rythme n'est pas modifié et 2° l'amplitude de la contraction ventriculaire est diminuée (Gaskell). De plus, 3° le tonus musculaire est diminué, et 4°, la courbe inscrite est

plus resserrée, les divers éléments de la secousse s'effectuant beaucoup plus rapidement. Cette plus grande rapidité de la révolution ventriculaire commence en même temps que la diminution d'amplitude, et persiste encore un certain temps, alors que la courbe est remontée à son niveau primitif.

L'oreillette réagit à la chaleur de la même façon que le ventricule. Si on l'échauffe isolément :

1° Le rythme n'est pas modifié ; 2° l'amplitude de la systole auriculaire baisse ; 3° la révolution auriculaire est plus rapide.

En résumé, l'action de la chaleur adapte pour ainsi dire la réactivité des muscles ventriculaire et auriculaire à la plus grande fréquence des excitations qui leur viennent du sinus lorsque le cœur *tout entier* est chauffé. C'est dire que si *on limite l'action de la chaleur à la région du sinus,* le rythme s'accélérant sans que la réactivité du muscle cardiaque soit augmentée il pourra se faire que ce dernier ne réponde pas à toutes les excitations venus du sinus.

En effet, en chauffant seulement l'oreillette et le sinus, si l'on enregistre simultanément l'oreillette et le ventricule, le rythme de l'oreillette s'accélère. Le ventricule tente de suivre le mouvement, mais il se produit des discordances auriculo-ventriculaires, et le rythme dissocié (2O/1V) apparaît, succédant à la pulsation alterne. Il suffit alors de chauffer le ventricule, pour le voir grâce à l'augmentation de sa réactivité, répondre à toutes les excitations communiquées par l'oreillette. En procédant inversement, c'est-à-dire en refroidissant le ventricule sur un cœur échauffé en totalité, les mêmes phénomènes de discordance auriculo-ventriculaire se produisent.

Action de l'adrénaline sur le cœur. — *Journal de Physiologie*, 15 mai 1904.

L'action exercée par l'extrait de capsules surrénales sur la pression sanguine et son effet sur le cœur sont actuellement bien connus. Mais si le mécanisme qui donne lieu à l'élévation de la pression est à peu près déterminé, on n'est pas absolument d'accord pour expliquer les phénomènes cardiaques, et l'on discute encore notamment sur l'origine des pulsations ralenties. Doit-on attribuer ces phénomènes à une action périphérique ou à une action centrale ?

Au cours de recherches effectuées avec des solutions d'adrénaline, j'ai eu occasion de faire un certain nombre d'observations qui peuvent servir de contribution à l'étude de cette question, et permettre de relier entre eux les résultats en apparence contradictoires qui ont été obtenus. Il y a lieu de distinguer deux phases dans l'action de l'adrénaline sur le cœur. Une phase de ralentissement, au début, suivie d'une période d'accélération.

Le *ralentissement* du début est-il d'origine centrale, ou périphérique ? Sur un chien dont les pneumogastriques sont sectionnés, ce ralentissement ne se produit plus ; — il cesse d'autre part, dès qu'on vient à les sectionner sur un chien normal — ce qui indique pour ces pulsations ralenties une *origine centrale*.

Mais est-ce à dire qu'en même temps il ne puisse y avoir une action de même ordre provenant de la périphérie ? Nullement. Pour mettre en évidence cette dernière, il suffit, sur un chien ayant subi la double vagotomie, afin d'éliminer l'influence des centres supérieurs, de ralentir le cœur par une excitation faible et permanente de l'un des deux vagues, puis de pratiquer une injection intra-veineuse d'adrénaline,

Il se produit à ce moment dans le rythme cardiaque un surralentissement qui ne peut être causé que par le *système modérateur périphérique*, rendu plus excitable par le toxique.

A cette hyperexcitabilité du système modérateur périphérique survenant au début, fait suite plus ou moins rapidement selon les conditions de l'expérimentation, une paralysie de ce même système modérateur périphérique, se traduisant par l'accélération observée dans la deuxième période. A ce moment, les vagues sont inexcitables (Langley, Cybulsky, Khan) et ne répondent pas à un courant qui avant l'injection arrêtait le cœur. Mais la durée de cette phase d'inexcitabilité est très courte, et les vagues redeviennent très rapidement excitables, en même temps que les caractères normaux du pouls reparaissent. Par contre les centres ne semblent point paralysés, comme le prouve le retentissement sur le centre vaso-moteur du centre respiratoire (Fredericq, Wertheimer et E. Meyer).

L'accélération cardiaque survenant sous l'action de l'adrénaline, est par conséquent *d'origine périphérique*. On peut donc admettre qu'à l'action inhibitrice centrale du début se surajoute une action de même ordre, ayant son point de départ dans les terminaisons périphériques du système modérateur, qui est excité avant que son activité inhibitrice ne soit abolie. Cette hyperexcitabilité, précédant la phase d'inexcitabilité, apparaît comme un fait d'ordre général.

En résumé, l'effet produit par l'adrénaline sur le cœur est dû à une excitation des centres bulbaires, d'une part, et d'autre part, à une action périphérique : excitation momentanée du système modérateur intra-cardiaque, qui ne tarde pas à perdre ses propriétés, mais pour un certain temps seulement.